

THESIS

MUNICH

1965

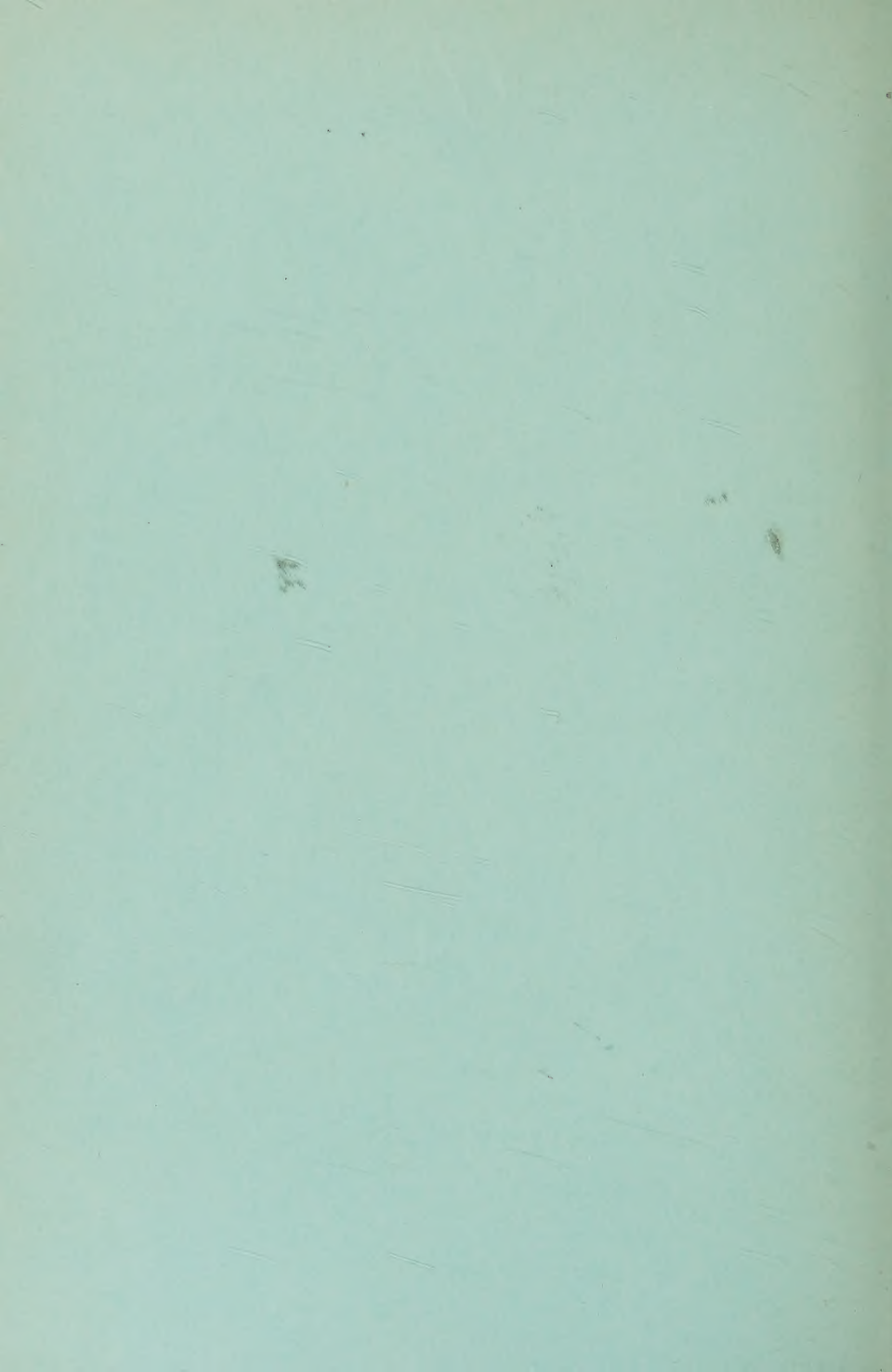
LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Die Resorption hochkonzentrierter,
schnell resorbierbarer Zucker aus dem
perfundierten Dünndarm der Ratte

von

HELMUT BRANDES

München



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DIE RESORPTION HOCHKONZENTRIERTER, SCHNELL RESORBIER-
BARER ZUCKER AUS DEM PERFUNDIERTEN DÜNNDARM DER
RATTE .

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HELMUT BRANDES
aus Schleswig

München 1965

Referent: Priv. Doz. Dr. H. Mehnert
Korreferent: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 1965

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	4
II.	MATERIAL und METHODE	7
	A. Chemische Nachweise	7
	B. Versuchsanordnung	12
III.	ERGEBNISSE	14
IV.	DISKUSSION	19
	a) Besprechung des vorliegenden Schrifttums	19
	b) Besprechung der eigenen Ergebnisse	26
V.	ZUSAMMENFASSUNG	32
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	33
VII.	LEBENS LAUF	36

I. EINLEITUNG

Mit Hilfe eines von Mehnert und Förster (1) entwickelten Verfahrens ist es möglich geworden, über das Ausmaß und die Lokalisation von Resorptionsvorgängen wasserlöslicher Substanzen sowie über die dabei ablaufende Wasserresorption oder Wassersekretion zuverlässige Aussagen zu machen. Bei dieser Methode wird neben der sogenannten Prüfsubstanz, zum Beispiel einem Zucker, auch eine sogenannte Kontrollsubstanz, das Kollidon (Polivinylnpyrrolidon, Molekulargewicht ca 30 000), verabreicht. Durch Änderungen der Konzentrationen der Prüfsubstanz und des Kollidon lassen sich Resorptions- und Sekretionsvorgänge im Darm gut erkennen und lokalisieren.

Bei bisherigen Untersuchungen war die Resorption von Zuckern und Zuckeralkoholen am Menschen unter Verwendung einer Doppelballonsonde sowie an der Ratte (Schlundsondenmethodik) unter Verwendung der Kollidon-"Clearance" geprüft worden. Die Schlundsondentechnik ist für das Tierexperiment und die Übertragbarkeit seiner Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen deswegen so wichtig, weil bei dieser Versuchsanordnung der physiologische, das Ausmaß der Resorption wesentlich beeinflussende, Mechanismus der Magenentleerung Berücksichtigung findet. So wurde im Experiment an der Ratte festgestellt, daß die schnell resorbierbaren Zucker wie Glucose (2), Galaktose (2), Saccharose (3) und Maltose (4) eine beschleunigte Magenentleerung pro Zeiteinheit zu beobachten ist. Bei langsam resorbierbaren Substanzen hingegen, wie bei den Zuckeralkoholen Xylit (5) und Sorbit (6), findet sich eine verzögerte Magenentleerung. So sinnvoll dieser physiologische Kontrollmechanismus für das Ausmaß der Resorption

ist, so sehr wird im Experiment dadurch natürlich die Bestimmung der maximal möglichen Resorption dieser Substanzen erschwert. Aus diesem Grund wurde von Förster und Mehnert (7) eine andere Methode der in vivo-Darmperfusion bei Ratten ausgearbeitet und beschrieben, die unter gleichzeitiger Verwendung des Kollidon-"Clearance" die Prüfung der maximal möglichen Resorption eines Zuckers pro Zeiteinheit ermöglicht. Über erste Ergebnisse der Darmperfusion mit Glucose, Fructose und Sorbit in niedrigen und hohen Konzentrationen berichteten Mehnert und Förster (8) sowie Rummert und Minuth (9).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, die Maximalresorption zweier besonders schnell resorbierbarer Zucker und zwar jeweils eines Mono- und eines Disaccharids zu prüfen. Dafür bot sich die Applikation von Galaktose und von Maltose an, die bislang mit der Methode der Darmperfusion noch nicht geprüft worden waren. Die Eigenschaft der schnellen Resorbierbarkeit dieser Substanzen und die in dieser Arbeit berücksichtigten hohen Zuckerkonzentrationen schienen besonders geeignet zu sein, um Aufschluß über die maximale Resorption zu geben. Ferner war es von Interesse festzustellen, ob die osmotische Wirkung hoher Zuckerkonzentrationen im Darm, die eine Wassersekretion ins Darmlumen veranlassen würden, durch die schnelle Resorbierbarkeit der genannten Zucker abgeschwächt wird. Diese Frage mußte sich bei einem Vergleich mit der von Minuth und Rummert (6, 9) mit den langsamer resorbierbaren Substanzen Fructose und Sorbit erzielten Ergebnisse, beantworten lassen;

von Wichtigkeit waren dafür gleichzeitige Untersuchungen der Haemokonzentration, die zusammen mit der Kollidon Konzentration im Darmperfusat erkennen lassen mußte, in wie weit die Verabreichung auch schnell resorbierbarer Zucker zu einer wesentlichen Wassersekretion in das Darmlumen führen würden.

II. MATERIAL und METHODIK

A. Chemische Nachweise

a) Nachweis des Kollidon modifiziert nach Schubert (10)

1 oder 2 ml Perfusat wurden auf 25 ml mit Aqua dest. aufgefüllt, davon wurden 2 ml abpipettiert und mit 1 ml Aqua dest. auf 3 ml aufgefüllt, mit 1 ml 10 %iger Kupfersulfatlösung versetzt und im siedenden Wasserbad 2 Minuten erhitzt. Mit 1 ml 10,61 %igem Kaliumferrocyanid wird das Kupfersulfat ausgefällt, anschließend wird abgekühlt, gut durchgeschüttelt und zentrifugiert. 1 ml von diesem enteweißten Überstand wurde mit 5 ml Jod-Jodkalilösung (0,08 mol KJ:0,01 mol Jod) versetzt. Bei Anwesenheit von Kollidon kam es zu einer Farbvertiefung durch Bildung eines Kollidonkomplexes. Mit 5 ml 10 %iger Salzsäure wurde dieser Komplex ausgefällt, zentrifugiert und der Überstand abgegossen. Der Niederschlag wurde in 25 ml Methylalkohol gelöst und am Photometer Eppendorf bei 436 μ die Farbintensität gemessen. Da der Kollidonjodkomplex beim Stehen eine Farbintensitätsminderung erfährt, mußte sofort abgelesen werden.

Für diese Wellenlänge wurde nach Aufnahme einer Extinktionskurve am Spektrophotometer entschieden, obwohl sie am Rande des bei 358 μ befindlichen Maximum liegt. Diese Wellenlänge bietet dadurch den Vorteil eines größeren Meßbereiches.

b) Nachweise der Prüfsubstanzen

Enteweißung und Spaltung der Maltose.

Es wurden 2 ml des Perfusates auf 25 ml Aqua dest. aufgefüllt. Nach entsprechenden Vorversuchen wurde zur Enteweißung Perchlorsäure verwendet. 0,1 ml des verdünnten Perfusates wurden mit 5ml 6 %iger Perchlorsäure versetzt, anschließend wurde kräftig durchgeschüttelt und 60 Minuten lang gekocht. Nach Filtration wurde das Filtrat auf 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Für den Nachweis wurden je nach der zu erwartenden Konzentration 0,1 - 0,5 ml abpipettiert. Die kolorimetrischen Untersuchungen wurden am Photometer Eppendorf durchgeführt. Die erhaltenen Werte wurden auf einen Vergleichswert bezogen.

c) Nachweis der Glucose.

Der Nachweis erfolgte nach der von Keilin und Hartree (11) entwickelten und von Teller und Keston verbesserten Methode (Boehringer-Testverfahren = Glucoseoxydase katalysiert die Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure, dabei entsteht Wasserstoffperoxyd). In Anwesenheit von Peroxydase oxydiert Peroxydo- Dianisidin- Hydrochlorid zu einem rotbraunen Farbstoff. Die Konzentration des Farbstoffes, der bei 436 μ kolorimetriert wird, ist ein Maß für die Konzentration der Glucose. Es wurden je nach der zu erwartenden Konzentration 0,1 - 0,5 ml der enteweißten und zu Glucose gespaltenen Flüssigkeit verwendet, die mit 10 ml Glucose-Reagenz (Boehringer) versetzt wurden.

- d) Nachweis der Galaktose (der Nachweis der Galaktose
erfolgte modifiziert nach
Frank und Kirberger) (12)

Durch Galaktose bzw. Glucose reduzierte Cu-Ionen reagieren mit Arsenmolybdänsäure unter Bildung von Molybdänblau. Die Farbdichte ist der Konzentration der reduzierenden Substanzen proportional. Die kolorimetrische Bestimmung erfolgte am Photometer Eppendorf bei 578 $m\mu$. Durch Enteiweißung mit Kupfersulfat-Natriumwolframat werden die für die Restreduktion verantwortlichen Substanzen mit ausgefällt, so daß der wahre Zucker-gehalt bestimmt wird.

1 ml des Darminhaltes wurden je nach der zu erwartenden Konzentration im Verhältnis 1:62,5 bis 1:625 mit Aqua dest. verdünnt. 0,1 ml davon wurden zur Enteiweißung mit 4 ml Natriumsulfat-Kupfersulfat-Lösung (320 ml einer 3 %igen Lösung von Natriumsulfat krist. werden mit einer 7 %igen Lösung von Kupfer-II-sulfat und 30 ml Aqua dest. gemischt) und 0,2 ml 10 %iger Natriumwolframatlösung versetzt. Nach gutem Durchschütteln und Stehenlassen für 3 Minuten wurde 5 Minuten zentrifugiert. Vom Überstand wurden 1 ml mit 1 ml frischbereitetem Kupferreagenz in siedendem Wasserbad 10 Minuten lang erhitzt. Nach anschließendem Abkühlen wurden 3 ml Arsenmolybdänsäure zugesetzt, danach blieb es 10 Minuten lang stehen; dann wurde gut durchgeschüttelt bis die entstandene Kohlensäure entwich und photometriert.

Kupferreagenz: Lösung A: 3,25 g Kupfer-II-sulfat mit
bidestilliertem Wasser zu
250 ml lösen.

Lösung B: 12,5 g Natriumhydrogenkarbonat
werden in 180 ml Aqua bidest. ohne

Erwärmen gelöst, danach 10,0 g Natriumkarbonat wasserfrei zugeben. Nach vollständiger Lösung gibt man eine Lösung von 10,0 g Seignettesalz in 40 ml Aqua bidest. hinzu und füllt die Mischung auf 250 ml auf. Zur Bestimmung werden gleiche Teile von A und B jedesmal frisch gemischt.

e) Hämoglobinbestimmung nach der Cyanhämiglobinmethode.

Prinzip: Hämoglobin wird durch Kaliumferricyanid zu Hämiglobin oxydiert. Hämiglobin reagiert mit Kaliumcyanid unter Bildung von Cyanhämiglobin. Die Färbung des Cyanhämiglobins ist besonders stabil.

Methode: 0,05 ml Blut wird aus der Schwanzvene der Ratte entnommen und mit 25 ml Transformationslösung vermischt. Nach 10 Minuten wird am Photometer Eppendorf bei einem Filter 574 m μ die Extinktion abgelesen. Als Leerwert dient die Transformationslösung.

Zusammensetzung der Transformationslösung:

Natriumhydrogencarbonat	1,0 g
Kaliumferricyanid	200 mg
Kaliumcyanid	50 mg
Aqua dest.	ad 100 ml

In dieser Arbeit sollte lediglich die prozentuale Konzentrationsänderung des Hämoglobins im Verhältnis von Beginn und Ende des Versuches gemessen werden. Eine Eichkurve wurde daher nicht benötigt.

Die Änderung der Konzentration des Hämoglobins ist abhängig von der Resorption von Wasser aus dem Darm-lumen beziehungsweise von der Sekretion in das Darm-lumen.

B. Versuchsanordnung

Es wurden männliche Albinoratten verwendet, die eine Woche lang mit einer Standardkost gefüttert wurden, die aus Brot, Salatblättern und Fischmehl bestand. 24 Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Ratten gewogen, dann erhielten sie keine Nahrung mehr. In Einzelkäfigen mit einem Bodengitter, dessen Maschenweite 1 cm betrug, blieben die Tiere bis zum Versuchsbeginn. Dies sollte verhindern, daß die Tiere den eigenen Kot fressen konnten. Vorversuche hatten die Notwendigkeit dieser Maßnahme gezeigt. Bei den Hauptversuchen blieb daher der Dünndarm der Versuchstiere weitgehend kotfrei. Um gut zu vergleichende Ergebnisse zu erhalten, wurden nur Ratten verwendet, die nach 24-stündigen Hunger zwischen 170 g und 210 g wogen. Eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde den Ratten 2 ml einer 10 %igen Urethanlösung subcutan zur Narkose gespritzt, es folgte ein leichter Ätherrausch kurz vor Beginn des Versuches. Mit einem Medianschnitt von etwa 5 cm Länge wurde das Abdomen der narkotisierten Ratte entlang der Linea alba eröffnet. Dann führte man durch den Magen eine Knopfsonde ins Duodenum ein und befestigte sie mit Zwirn am Pylorus. Im unteren Ileum, etwa 5 cm vom Coecum, wurde ein ungefähr 10 cm langer Kunststoffschlauch von 0,5 cm Durchmesser in den Darm eingeführt und dort eingebunden. Die Untersuchungsflüssigkeit wurde durch einen Kunststoffschlauch über die Knopfkanüle durch den Darm geleitet und an dem unteren Schlauch aufgefangen und gemessen. Die so erhaltene Menge des Perfusates gab einen ungefähren Anhalt für die Flüssigkeitsänderung bei hypertonischen Lösungen

im Darm der Ratte während des Versuchs. Der Darm wurde zu Versuchsbeginn mit Hilfe einer elektrischen Rollpumpe möglichst schnell gefüllt. Die Pumpe wurde dann so eingestellt, daß die Flüssigkeit während des Versuchs mit annähernd gleichbleibender Geschwindigkeit durch den Darm strömte und daher die Konzentration der Lösungen konstant bleiben konnte. Um die Perfusionslösung der Körpertemperatur des Versuchstieres anzupassen, wurde der etwa 1,5 m lange Kunststoffschlauch durch ein Wasserbad geleitet, das durch einen Thermostaten auf einer Temperatur von 60°C gehalten wurde. Eine Abkühlung etwa auf Körpertemperatur erfolgte durch die Luft auf der kurzen Strecke zwischen Wasserbad und Darm. Am Ende des Versuchs wurde der Darm mit Luft durchgeblasen, um die im Darmlumen zurückgebliebene Flüssigkeitsmenge mit erfassen zu können.

Untersucht wurde die Resorption von Maltose- und Galaktoselösungen während 30 Minuten und 60 Minuten Perfusionsdauer. Es wurden 5,0 - 10,0 - 20,0 - 30,0 - und 50,0 %ige Lösungen der jeweiligen Substanz gegeben, bei einer Versuchsdauer von 30 Minuten 15 ml, bei einer Versuchsdauer von 60 Minuten 30 ml Perfusionslösung.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind aus den vier folgenden Tabellen zu ersehen.

Abkürzungen für die nachstehenden Tabellen:

+) n = Zahl der Versuche

++) s_x = Standardabweichung des Mittelwertes

+++) = Negative Werte = Resorption;
positive Werte = Sekretion

Maltoseresorption nach Dünndarmperfusion bei Ratten

Menge der Konzentration der pro Stunde perfundierten Lösung	n	Maltoseresorption in mg ($\pm s_x$) ++ und Prozent des Angebotes	Wasserveränderung in ml +++)	Gemessene Maltose- endkonzentration
60 ml	10	230,3 $\pm$ 31,05 (= 7,7 %)	- 10,4 ml	5,59 %
30 ml	10	164,85 $\pm$ 43,80 (= 11,0 %)	- 7,9 ml	6,04 %
60 ml	8	1177 $\pm$ 188,22 (= 19,6 %)	- 13,9 ml	10,47 %
30 ml	7	557,4 $\pm$ 60,91 (= 18,7 %)	- 5,0 ml	9,77 %
30 ml	12	714 $\pm$ 91,08 (= 11,9 %)	+ 6,1 ml	14,64 %
30 ml	9	1208 $\pm$ 223,5 (= 13,4 %)	+ 8,1 ml	20,45 %
30 ml	9	1574,8 $\pm$ 348,1 (= 10,5 %)	+ 11,7 ml	32,19 %

T A B E L L E I

Maltoseresorption nach Dünndarmpfusion bei Ratten

Menge der Konzentration der pro halbe Stunde perfundierten Lösung	n ⁺	Maltoseresorption in mg ($\pm s_x$) ++ und Prozent des Angebotes	Wasserveränderung in ml +++	Gemessene Maltose- endkonzentration
30 ml	8	193 $\pm$ 12,93 (= 12,8 %)	- 6,7 ml	5,61 %
15 ml	7	103,3 $\pm$ 25,02 (= 13,8 %)	- 3,4 ml	5,58 %
15 ml	6	296,8 $\pm$ 45,78 (= 19,8 %)	- 1,9 ml	9,18 %
15 ml	6	440,5 $\pm$ 98,60 (= 14,7 %)	+ 2,3 ml	15,8 %
15 ml	6	674,7 $\pm$ 137,44 (= 15,0 %)	+ 4,25ml	19,87 %
15 ml	6	843,3 $\pm$ 105,09 (= 11,3 %)	+ 7,8 ml	29,19 %

- 16 -

Galaktoseresorption nach Dünndarmperfusion bei Ratten

Menge der Konzentration der pro Stunde perfundierten Lösung	n ⁺	Galaktoseresorption in mg ($\pm$ sx) ++ und Prozent des Angebotes	Wasserveränderung in ml +++)	Gemessene Galaktose- endkonzentration
60 ml	17	356,9 $\pm$ 37,65 (= 11,9 %)	- 4,3 ml	4,75 %
30 ml	13	469,1 $\pm$ 34,40 (= 15,6 %)	+ 8,1 ml	6,68 %
30 ml	12	762,1 $\pm$ 67,80 (= 12,7 %)	+ 9,5 ml	13,28 %

- 17 -

T A B E L L E III

Änderung des Hb-Gehaltes im Rattenblut in Abhängigkeit von den Konzentrationen
 perfundierter Galaktoselösungen (Perfusionsdauer: 60 min, perfundierte Menge: 30 ml)

Galaktose- konzentration	Zahl der untersuchten Tiere	Hb-Wert vor der Perfusion	Hb-Wert nach nach der Perfusion
5 %	6	100 %	96,8 %
10 %	5	100 %	96,0 %
20 %	7	100 %	123,9 %
30 %	4	100 %	135,3 %
50 %	7	100 %	138,5 %

T A B E L L E IV

IV. DISKUSSION

a) Besprechung des vorliegenden Schrifttums

1894 stellte Heidenhain (13) für die Resorption allgemein eine Osmose-Theorie auf, die Höber (14) 1899 bestätigte: Die Resorptionsgeschwindigkeiten verschiedener Salze aus dem Dünndarm stehen im Verhältnis zu ihren Diffusionsgeschwindigkeiten.

1900 untersuchte Hédon die Resorption verschiedener Zucker an abgebundenen Darmschlingen von Kaninchen. Er fand, daß Glucose und Galaktose schneller als Arabinose und Rohrzucker resorbiert werden.

1902 untersuchte Nagano (16) an Hunden mit der Vella'schen Darmfistel verschiedene Zucker niedriger Konzentrationen. Er kam zu dem Ergebnis, daß stereoisomere Zucker verschieden schnell und Pentosen langsamer als Hexosen resorbiert werden, die Reihenfolge der Resorptionsgeschwindigkeiten: Galaktose > Glucose > Fructose > Mannose > Xylose > Arabinose.

Er stellte außerdem fest, daß mit steigender Konzentration die Wasserresorption der Untersuchungslösungen abnimmt.

1925 entwickelte Cori (17) die Schlundsondenmethode. Er instillierte Zuckerlösungen hoher Konzentrationen in den Magen von Ratten und stellte nach verschiedenen Zeiten fest, in welchen Konzentrationen Zucker im Magendarmtrakt vorhanden war. Er fand zwischen der absorbierenden Fläche der Mucosa und dem Gewicht der Ratten ein Proportionalitätsverhältnis: $\frac{\text{Resorbierte Menge}}{\text{Körpergewicht}} = \text{konst.}$

Wie Nagano ermittelte Cori die gleichen Resorptionsgeschwindigkeiten der verschiedenen Zucker. Er stellte außerdem fest, daß im Magen durch Sekretion Lösungen hoher Konzentrationen stark verdünnt werden. Dadurch würde nur die Haut, nicht das Blut, die Muskeln oder andere Organe ausgetrocknet.

1930 arbeiteten Macleod und Magee (18) mit überlebenden Darmsegmenten, sie stellten fest, daß Glucose nur dann schneller als Xylose resorbiert wird, wenn der Darm auf 40°C erwärmt wird. Bei Phosphatzugabe zu der Untersuchungslösung wird außerdem mehr Glucose resorbiert.

1933 untersuchten Willbrandt und Laszt (19) die Resorptionsverhältnisse von isotonischen Zuckerlösungen mit und ohne Jodessigsäurevergiftung. An abgebundenen Darmschlingen von Ratten fanden sie, daß die Jodessigsäurevergiftung die Hexoseresorption verschieden stark hemmt, während die der Pentosen nicht beeinflusst wird. Die Resorption von Glucose wird am stärksten herabgesetzt, dann folgen Galaktose, Fructose und Mannose. Die Jodessigsäure wirkt direkt hemmend auf den Resorptionsmechanismus, denn der Blutzuckerspiegel steigt nicht an. Willbrandt und Laszt folgerten hieraus, daß die Hexosen phosphoryliert werden, da sie auch eine Resorptionssteigerung bei Phosphatgaben erhielten. Die Autoren fanden die gleiche Reihenfolge der einzelnen Zucker wie Nagano.

1934 verglichen Verzar und Laszt (20) die Resorption isotonischer Lösungen von Glucose und Na_2SO_4 . Sie untersuchten den Dünndarm von Kaninchen und gleich lange, abgebundene Darmschlingen in situ, sowie überlebende Darmsegmente. In abgebundenen Darmschlingen lebender Ratten stellten sie die Resorption mit und ohne Monojod-

essigsäurevergiftung fest. Sie fanden, daß Glucose schneller als Na_2SO_4 vom lebenden Darm, dagegen Na_2SO_4 schneller als Glucose am abgestorbenen Darm resorbiert wird. Die Resorptionsgeschwindigkeiten sind bei Monojodessigsäurevergiftung annähernd gleich. Die Autoren schlossen daraus, daß Glucose aktiv und Na_2SO_4 passiv resorbiert werden.

Ebenfalls 1934 untersuchte Verzar (21) die Resorption niedriger Zuckerkonzentrationen an abgebundenen Darmschlingen von Ratten. Er kam zu dem Ergebnis, daß bei steigender Konzentration Galaktose und Glucose prozentual weniger, bei den anderen Zuckern gleichviel resorbiert wird. Diese Tatsache wertete er als Beweis, daß Glucose und Galaktose aktiv und die anderen Zucker passiv resorbiert werden. Eine Mittelstellung nahm Fructose ein. Verzar bestätigte die von Nagano gefundene Reihenfolge der Resorptionsgeschwindigkeiten.

1939 konnten Barany und Sperber (22) eine Resorption von Glucose gegen ein Konzentrationsgefälle feststellen. In abgebundenen Darmschlingen von Kaninchen gaben sie ein blutisotonisches Gemisch von Glucose und Sorbose oder Na_2SO_4 und erhielten am Ende der Versuche weniger Glucose im Darmlumen als im Blut.

1949 gelang es Fisher und Parsons (23, 24, 25) eine Methode zu entwickeln, bei der der Darm bis zum Ende der Versuchsdauer in einer "Cirkulationseinheit" überlebte. Mit dieser Methode konnten sie beweisen, daß Glucose gegen ein Konzentrationsgefälle resorbiert wird, durch Phlorrhizinvergiftung wird dies verhindert. Mit dem Verlauf des Darmes erhielten sie einen linearen Abfall der Fähigkeit, Glucose aus dem Darmlumen zu resorbieren. Diesen Abfall teilten Fisher und Parsons in zwei Komponenten:

- 1.) in einen linearen Abfall der Nutzbarmachung der Glucose durch das Gewebe der Darmwand,
- 2.) in einen linearen Abfall des Transportes durch die Mukcosa.

Die Autoren stellten ferner fest, daß unabhängig von der Konzentration 0,15 - 0,20 mg Glucose/cm in den ersten 30 Minuten der Versuche in der Darmwand angeschoppt werden, dieser Vorgang hört mit der Dauer des Versuches auf. Sie fanden noch, daß sich die Relation zwischen der Menge der Glucoseresorption und der Anfangskonzentrationen dem =Michaelis-Menten-Typ= angleicht.

1953 beschrieben Darlington und Quastel (26) eine Perfusionsmethode für den gesamten Dünndarm. Mit dieser Methode konnten sie je nach der Art des Versuches aerobe oder anaerobe Bedingungen schaffen. An überlebenden Därmen von Meerschweinchen zeigten die Autoren, daß Glucose, Galaktose und Fructose aktiv resorbiert werden, Fructose wurde in Glucose umgewandelt. Ein aktives Resorptionssystem war für die optimale Glucoseresorption notwendig. Dieses System inaktivierte geringe Gaben von 2,4-Dinitrophenol. Dieses Ergebnis legten sie als Beweis der Phosphorylierungstheorie aus.

1954 arbeiteten Fridhandler und Quastel (27) mit der gleichen Methode. Sie bewiesen, daß sowohl Gaben von 2,4-Dinitrophenol als auch anaerobe Versuchsbedingungen eine aktive Resorption verhinderten. Außerdem fanden die Autoren, daß Fructose zum Teil in Glucose umgewandelt wird. Wurden Rohrzuckerlösungen perfundiert, dann erschienen auf der serösen Seite Rohrzucker, Glucose und Fructose. Sie erhielten ein Resorptionsplateau für Fructose, Sorbose und Rohrzucker. Dies führten sie darauf zurück, daß eine Permeabilitätsänderung vorlag oder die

Enzyme, die für die Umwandlung notwendig sein könnten, gesättigt waren.

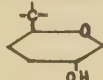
1955 kamen Wilson und Vincent (28) zu ähnlichen Ergebnissen. Sie untersuchten an überlebenden, umgestülpten Darmsegmenten von Goldhamstern den Umbau von Fructose zu Glucose. Dabei stellten sie fest, daß Fructose nur zum Teil in Glucose umgewandelt wird und daher aktiv wie auch passiv resorbiert werden konnte. Durch anaerobe Versuchsbedingungen wurde die Umwandlung in Glucose verhindert. Glucose, 3-Methyl-Glucose und Galaktose wurden gegen ein Konzentrationsgefälle resorbiert, anaerobe Bedingungen verhinderten dies. Wilson und Vincent stellten fest, daß Glucose, 3-Methyl-Glucose und Galaktose aktiv resorbiert werden, alle anderen untersuchten Substanzen passiv.

1956 untersuchten Reynell und Spray (29) mit der Schlundsondenmethode hohe Konzentrationen von Glucose an Ratten. Sie fanden eine vermehrte Resorption von Glucose bei steigenden Konzentrationen, ein Resorptionsmaximum konnte jedoch nicht erreicht werden, da bei steigenden Konzentrationen die Magenentleerung immer mehr verlangsamt wurde. Sie stellten außerdem fest, daß der größte Teil der Glucose unabhängig von der Konzentration im Beginn des Dünndarms resorbiert wurde. Eine beschleunigte Magenentleerung und damit eine erhöhte Resorption erreichten Reynell und Spray bei Gabe von Glucose gelöst in 7 %iger Kochsalzlösung.

1960 arbeiteten Chain, Mansfod und Pocchiari (30) nach der Methode von Fisher und Parsons, dabei verwendeten sie radioaktiv markierten Zucker. Bei der Perfusion von Stärkehydrolysat wurde eine andere Substanz als Glucose (Maltose, Maltotriose oder ein höheres Saccharid)

resorbiert. Diese Substanz konnte den Glucosebedarf der Darmwand decken. Bei Stärkehydrolysatperfusion erschien auf der serösen Seite des Darmes nur Glucose, bei Rohrzuckerperfusion Glucose und Fructose. Die Fructosekonzentration war dabei auf der Serosaseite höher als bei der Perfusion mit nur Fructose. Die Autoren nahmen daher an, daß Rohrzucker resorbiert und dann in der Darmwand zu Glucose und Fructose abgebaut wird. Eine Umwandlung von Fructose in Glucose konnte nur bei Meerschweinchen nachgewiesen werden, nicht aber bei Ratten. 15 - 20 % der Prüfsubstanz erschienen während der Versuche als Lactat.

1960 arbeitete Crane (31) mit umgestülpten Darmsegmenten von Goldhamstern, die er in eine Versuchslösung brachte und bebrütete. In bestimmten Zeitintervallen wurden Proben entnommen und gefroren. Damit konnte Crane mikroskopisch die Resorption der einzelnen Substanzen verfolgen. Für die aktiv resorbierten Substanzen erhielt er eine gemeinsame Grundstruktur:



Der Autor stellte zudem fest, daß bei steigender Konzentration die aktiv resorbierten Zucker ein Maximum erreichen, die anderen Substanzen nicht.

1961 fanden Barry, Matthews und Smith (32) eine Methode, mit der die einzelnen Darmabschnitte auf ihre Glucoseresorption und ihre Wasseraktivität untersucht werden konnten. Die Autoren stellten fest, daß der mittlere Darmbereich die höchste Aktivität für die Glucoseresorption und die Wasserveränderung hatte. Im Jejunum war die Glucoseübertragung größer als im Ileum, umgekehrt lagen die Verhältnisse bei den Wasserveränderungen. Es fanden sich zwei Komponenten für die Wasserveränderung: eine Komponente, die von der Glucoseresorption abhängig,

eine zweite, die unabhängig davon war. Die Glykolyse lieferte die Energie bei der einen Komponente, der Citronensäurecyclus bei der anderen.

1963 arbeiteten Mehnert, Förster und Mitarbeiter (2,7,8,33,34) mit der "Kollidon-Clearance-Methode". Am Menschen wurde mit einer Duodenaldoppelballonsonde gearbeitet, bei Ratten mit einer Schlundsonde. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß Galaktose und Glucose schneller resorbiert werden als andere Prüfsubstanzen. Die Magenentleerung bei den Rattenversuchen lief parallel zu der Resorptionsfähigkeit des Darmes für die einzelnen Substanzen. Zuckerlösungen von hoher Konzentration werden vom Magen in dem Maße dem Darm weitergeführt, wie es mit der Resorptionskapazität des Intestinums vereinbar ist. Die Magenentleerung nimmt mit der Länge der Prüfzeit zu, sie ist auch abhängig von der Konzentration der Lösungen und der Resorptionsgeschwindigkeit der verschiedenen Prüfsubstanzen. Ein Gemisch von Glucose und Galaktose bewirkte eine Resorptionssteigerung gegenüber den einzelnen Substanzen. Langsamer wurden Lactose und Sorbit resorbiert, die Magenentleerung war bei beiden Zuckern verzögert. Die Resorptionsgeschwindigkeit der geprüften Zucker im Versuch am Menschen entsprach den tierexperimentellen Befunden. Die Autoren stellten ferner fest, daß Lactose langsamer resorbiert wurde als ihre Bestandteile Glucose und Galaktose. Die Resorptionsgeschwindigkeit ließ sich auch nach längerer Vorfütterung mit Milchzucker (Versuch einer adaptiven Steigerung der Enzymaktivität) nicht steigern. Unterschiede in der Resorption von α - und β -Lactose konnten nicht festgestellt werden.

1963 untersuchte Dietze (4) mit der von Mehnert und

Förster beschriebenen "Kollidon-Clearance-Methode" die Resorption hochkonzentrierter Maltoselösungen an Ratten. Er fand, daß die prozentuale Resorption 10 %iger Maltoselösungen, d.h. die Resorption in Prozent des Darmangebotes, ebenso hoch ist wie die prozentuale Resorption der am schnellsten resorbierbaren Monosaccharide Glucose und Galaktose. Da Disaccharide aus unbekannter Ursache eine verzögerte Magenentleerung haben, war die absolute Resorption der Maltose verglichen mit Glucose und Galaktose geringer. Dietze stellte im Gegensatz zu anderen Autoren eine deutliche Maltoseresorption in den oberen Dünndarmabschnitten fest, die stärkste Resorption blieb aber auf das Ileum beschränkt.

b) Besprechung der eigenen Ergebnisse

Bei den eigenen Untersuchungen wurde nach der oben beschriebenen Methodik die Resorption von Maltose- und Galaktoselösungen hoher Konzentrationen (5 %, 10 %, 20 %, 30 % und 50 %) geprüft. Unter hohen Konzentrationen sind demnach iso- und hypertonische Konzentrationen zu verstehen, während Schröder (35) die Resorption hypotonischer Konzentrationen der gleichen Zucker mit derselben Methodik untersuchte. Die vorliegenden eigenen Untersuchungsergebnisse gewinnen an Interesse durch einen Vergleich mit Befunden von Rummert (9), der mit der gleichen Versuchsanordnung die Resorption hochprozentiger Glucose-, Fructose- und Sorbitlösungen prüfte.

Auf Grund von Untersuchungen, die andere Autoren mit der Doppelballonsonde (36, 37, 38) beim Menschen und mit dem Schlundsondenverfahren (4, 36, 39) bei der Ratte

angestellt hatten, konnte erwartet werden, daß Galaktose, Glucose und Maltose sich als besonders schnell resorbierbare Zucker erweisen und im Hinblick auf die Resorptionsgeschwindigkeit nur wenig voneinander unterscheiden würden. Obwohl bei diesen Untersuchungen infolge der zur Anwendung gebrachten Methodik bis zu einem gewissen Grade physiologischere Versuchsbedingungen vorherrschten als bei den beschriebenen Experimenten, wurde dennoch offenbar, daß sich feinere Unterschiede im Hinblick auf die Resorptionsgeschwindigkeit erst unter Extrembedingungen, d.h. bei Perfusion des Rattendarmes mit hochprozentigen Lösungen, zeigen würden. In der Tat gelingt es nun auch, an Hand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse solche Unterschiede aufzuzeigen.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der Maltoseresorption mit den von Rummert gewonnenen Resultaten der Glucose- und Fructoseresorption fällt auf, daß das Disaccharid eine Mittelstellung zwischen den beiden Monosacchariden einnimmt. Maltose erweist sich bei der hier angewandten Methodik doch als deutlich langsamer resorbierbar als Glucose, was auf Grund des komplizierteren Resorptionsvorganges (Maltosespaltung in zwei Glucosemoleküle durch das Enzym Maltase in der Darmschleimhaut) theoretisch auch zu erwarten gewesen war. Immerhin waren diese Unterschiede jedoch bei Verwendung der oben erwähnten Techniken nicht zu erkennen. Einige Zahlenbeispiele sollen die von uns gefundenen Differenzen erläutern, wobei Ergebnisse, die der Tabelle I entnommen sind, mit solchen verglichen werden, die Rummert für die Glucose- und Fructoseresorption fand. Bei einer halbstündigen Resorptionsprüfung von 15 ml verschiedener

Lösungen ergaben sich folgende Resultate:

Konzentrationen der verwendeten Lösungen	Resorption in mg		
	Glucose	Maltose	Fructose
5 %	175	103	91
10 %	266	297	123
20 %	708	441	186
30 %	872	675	306
50 %	1258	843	308

Man sieht also, daß bis auf die nicht erklärbare und wohl zufällige Ausnahme bei den 10 %igen Lösungen sich die Maltose als sehr viel langsamer resorbierbar erweist als die Glucose. Wenn sich auch diese Unterschiede nur für die 50 %ige Konzentration als hoch signifikant erweisen, so darf dennoch die schwache Signifikanz bei den anderen Konzentrationen infolge der bei solchen Untersuchungen nicht zu vermeidenden erheblichen biologischen Streuung als gesichert gelten. Dies gilt umso mehr, als auch Schröder bei Verwendung der erwähnten niederen Konzentrationen ein gleichartiges Verhalten feststellte und weil bei unseren Untersuchungen sich die schnellere Resorption der Glucose als der Maltose auch bei 60 minütiger Versuchsdauer und Perfusion von 30 ml Lösung feststellen ließ. Wiederum seien diese Zahlen im Vergleich zu den Ergebnissen Rummerts aufgeführt.

Konzentrationen der verwendeten Lösungen	Resorption in mg		
	Glucose	Maltose	Fructose
5 %	360	165	173
10 %	632	557	248
20 %	1436	714	421
30 %	1650	1208	681
50 %	1865	1575	924

Unsere Aussage, daß die oben erwähnte raschere Maltose-resorption bei Verwendung 10 %iger Lösungen zufälliger Natur sein muß, wird durch diese Ergebnisse bei ein-stündiger Versuchsdauer bestätigt. Hier zeigt sich - wie zu erwarten war - daß Glucose auch bei dieser Konzen-tration schneller aus dem Darm resorbiert wird als das Disaccharid. Andererseits darf der minimale, statistisch in keiner Weise zu sichernde Unterschied zugunsten der Fructoseresorption im Vergleich zur Maltoseresorption bei 5 %igen Lösungen ebenfalls als zufällig angesehen werden, da wir dies - wie oben gezeigt - bei halbstün-digen Perfusionen nicht bestätigen konnten und da sich im übrigen der Fruchtzucker sonst stets als wesentlich langsamer resorbierbar als die Maltose erwies.

Im Hinblick auf die Verhältnisse bei der prozentualen Resorption zeigt sich im Vergleich zu den Ergebnissen von Schröder ein ähnliches Phänomen, wie es Rummert bei einem Vergleich seiner Ergebnisse mit den Resultaten von Minuth (6) festgestellt hatte. An sich könnte man er-warten, daß es bei unserer Versuchsanordnung mit Zunahme des absoluten Angebotes, d. h. also mit steigenden Kon-zentrationen der Lösungen, zu einer Verminderung der prozentualen Resorption kommt. Dieses Verhalten wurde

von Schröder für die Maltose- und Galaktoseresorption sowie von Minuth für die Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit für hypotonische Lösungen bei Verwendung der gleichen Darmperfusionsmethode gesichert. Zwar war schon Rummert aufgefallen, daß auch bei den hypertonen Lösungen ein gewisser Trend zu dieser Gesetzmäßigkeit existiert, d.h. daß also zum Beispiel von 10 %igen Lösungen prozentual mehr pro Zeiteinheit resorbiert wird als von 50 %igen Lösungen. Andererseits war aber eindeutig festzustellen, daß dieser Trend längst nicht so stark ausgeprägt war wie bei den Resultaten Minuths und daß er zum Beispiel für den Sorbit praktisch völlig fehlte. Bemerkenswerterweise ergibt sich nun das Gleiche auch bei einem Vergleich der prozentualen Resorption von Maltose und auch von Galaktose, wenn man die Ergebnisse von Schröder zur Betrachtung heranzieht. Auch Schröder fand wie Minuth eine ausgeprägte Abnahme der prozentualen Resorption bei steigenden Konzentrationen im hypotonischen Bereich, während wir (siehe Tabelle I und II) bei hypertonen Lösungen, ebenso wie Rummert, diese strenge Gesetzmäßigkeit vermißten. Eine Erklärung hierfür ist schwer zu geben. Eigentlich müßte man bei einem sehr hohen Angebot, also bei den verabreichten hochprozentigen Lösungen, eine noch größere Einschränkung der prozentualen Resorption infolge einer Erschöpfung der intestinalen Resorptionskapazität annehmen. Dies ist aber - wie gezeigt wurde - offenbar nicht oder nur wenig ausgeprägt der Fall. Vielleicht spielen für diese Befunde andere Überlegungen eine Rolle, wonach zum Beispiel die sehr hohen hypertonen Konzentrationen die Darmschleimhaut verändern oder sogar schädigen können und auf diese Weise das Verhältnis von absoluter zu prozen-

tualer Resorption beeinflusst wird. Welch große Rolle die Perfusionen mit hochprozentigen Lösungen für den Organismus des Versuchstieres im übrigen spielt, geht auch aus unseren Ergebnissen im Hinblick auf die untersuchten Viskositätsverhältnisse des Blutes hervor. Dabei zeigt sich nämlich eindeutig, daß die Perfusionen hochprozentiger Lösungen zu einer ganz erheblichen Bluteindickung des Versuchstieres führt, die sicherlich eine schwere Belastung darstellt. Umgekehrt fand Minuth bei der Perfusion von hypotonischen Lösungen regelmäßig eine Hydrämie der Versuchstiere, d.h. einen Abfall des Hämoglobins infolge der ausgeprägten Wasserresorption.

Nach bisheriger Ansicht galt die Galaktose als das etwas schneller resorbierbare Monosaccharid im Vergleich zur Glucose. An Hand der von uns geprüften Konzentrationen können wir dieses Verhalten jedoch nicht bestätigen. Wenn man zu den Ergebnissen der Tabelle III die vergleichbaren Resultate Rummerts heranzieht (siehe oben), dann erkennt man, daß die Werte der Galaktoseresorption bei einstündiger Perfusion von 30 ml 10 und 20 %iger Lösungen mit 469 beziehungsweise 762 mg deutlich niedriger liegen, als die Werte der Glucoseresorption. Die Galaktosewerte unterscheiden sich in diesen Bereichen kaum von den Werten der Maltoseresorption, während Schröder bei den von ihm geprüften hypotonischen Konzentrationen doch noch die erwarteten Resorptionsunterschiede zugunsten einer rascheren Galaktoseresorption festgestellt hatte. Fest steht jedenfalls nach unseren Befunden, daß Galaktose unter Verwendung der hier beschriebenen Versuchsanordnung signifikant langsamer als Glucose und schneller als Fructose resorbiert wird.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Unter Verwendung der von Mehnert und Förster (8) beschriebenen Kollidon-"Clearence" und nach einer von Förster und Mehnert (1) modifizierten Methode der Darmperfusion wird die Resorption von 5,0 -, 10,0 -, 20,0 -, 30,0 - und 50 %igen Maltose- und Galaktoselösungen bei 146 Ratten geprüft. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

Im Gegensatz zu Untersuchungen, die mit anderen Methoden angestellt wurden, zeigt sich, daß Galaktose und Maltose deutlich langsamer als Glucose resorbiert werden. Maltose hatte sich bei anderen Untersuchungen nur als geringfügig langsamer resorbierbar als Glucose erwiesen. Der bestehende und theoretisch auch zu erwartende Unterschied ließ sich jedoch erst mit der hier angewandten Perfusions-technik unter Extrembedingungen erkennbar machen. Daß sich solche Verhältnisse auch für die Galaktoseresorption ergaben, war besonders überraschend, da dieser Zucker bislang sogar als rascher resorbierbar als die Glucose angesehen wurde. Wie schon von anderen Autoren festgestellt, fand sich bei den geprüften Lösungen hoher Konzentrationen keine strenge Gesetzmäßigkeit im Sinne eines indirekt proportionalen Verhaltens zwischen absoluter und prozentualer Resorption. Mögliche Schädigungen des Organismus des Versuchstieres werden als Ursache hierfür diskutiert; auf die gemessene Bluteindickung nach Perfusion hyper-tonischer Lösungen wurde in diesem Zusammenhang hingewiesen.

Herrn Privatdozent Dr. H. Mehnert danke ich für
das Thema dieser Arbeit und für seine Unterstützung.

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich, daß ich in
seiner Klinik arbeiten durfte.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Förster, H. und H. Mehnert:
Klin. Wschr. 23, 1167 (1963)
2. Mehnert, H., H. Förster, K. Stuhlfauth, B. Mehnert,
K. Geser und M. Langer:
Klin. Wschr. 11, 544 (1963)
3. Röther, J.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
4. Dietze, G.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
5. Dehmel, K.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
6. Minuth, H.-M.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
7. Mehnert, H., H. Förster, B. Mehnert, B. v. Kutzschenbach,
J. Thöring und K. Arbogast:
Klin. Wschr. 11, 540 (1963)
8. Mehnert, H. und H. Förster:
Klin. Wschr. 39, 596 (1961)
9. Rummert, H.-J.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
10. Schubert, R. und H. Wagner:
Z. ges. exp. Med. 131, 90 (1959)
11. Keilin, D. and E.F. Hartree:
Biochem. J. 39, 293 (1945)
12. Frank, H. und E. Kirberger:
Biochem. Z. 320, 359 (1950)
13. Heidenhain, M.:
Pflügers Arch. ges. Physiol. 56, 625 (1894)

14. Höber, R.:
Pflügers Arch. ges. Physiol. 74, 246 (1899)
15. Hèdon, M.E.:
Compt. rend. Soc. biol. 52, 87 (1900)
16. Nagano, J.:
Pflügers Arch. ges. Physiol. 90, 389 (1902)
17. Cori, C.F.:
J. biol. Chem. 66, 691 (1925)
18. Macleod, T.T.R. and H.E. Magee:
J. of Physiol. 69, 208 (1939)
19. Wilbrandt, W. und L. Laszt:
Biochem. Z. 259, 398 (1933)
20. Verzár, F. und L. Laszt:
Biochem. Z. 276, 28 (1935)
21. Verzár, F.:
Biochem. Z. 276, 17 (1935)
22. Barany, E.H. und E. Sperber:
Skand. Arch. Phys. 81, 290 (1939)
23. Fisher, R.B. and D.S. Parsons:
J. Physiol. (Lond.) 110, 36 (1949)
24. Fisher, R.B. and D.S. Parsons:
J. Physiol. (Lond.) 110, 281 (1950)
25. Fisher, R.B. and D.S. Parsons:
J. Physiol. (Lond.) 119, 210 (1953)
26. Darlington, W.A. and J.H. Quastel:
Arch. Biochem. and Biophys. 43, 194 (1953)
27. Fridhandler, L. and J.H. Quastel:
Arch. Biochem. 56, 412 (1955)

28. Wilson, T.H. and T.N. Vincent:
J. Biol. Chem. 216, 851 (1955)
29. Reynell, P.C. and G.H. Spray:
J. Physiol. (Lond.) 134, 531 (1956)
30. Chain, E.B., K.R.L. Mansford and F. Pocchiari:
J. Physiol. (Lond.) 154, 39 (1960)
31. Crane, R.K.:
Physiol. Reviews 40, 799 (1960)
32. Barry, B., J. Matthews and D. Smith:
J. Physiol. (Lond.) 157, 259 (1961)
33. Mehnert, H., K. Stuhlfauth, B. Mehnert, R. Lausch
und W. Seitz:
Klin. Wschr. 37, 1138 (1959)
34. Förster, H., H. Mehnert, K. Stuhlfauth, B. Mehnert,
H. Tammen und P. Baiter:
Klin. Wschr. 11, 549 (1963)
35. Schröder, C.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
36. Förster, H.:
Med. Inaug. Diss. (1962) München
37. Kobler, M.:
Med. Inaug. Diss. (1964) München
38. Langer, M.:
Med. Inaug. Diss. (1963) München
39. Geser, K.:
Med. Inaug. Diss. (1963) München

VII. LEBENS LAUF

Am 24. Dezember 1937 wurde ich als drittes Kind des Hoteliers August Brandes und seiner Ehefrau Antonie, geb. Eggers, in Bad Lauterberg geboren. Dort besuchte ich von 1945 bis 1949 die Volksschule, von 1949 bis 1950 die Mittelschule. Von 1950 bis 1953 war ich Schüler der Oberrealschule in Göttingen, von 1953 bis 1958 der Oberrealschule in Meldorf. Hier bestand ich 1958 das Abitur. Anschließend leistete ich meinen einjährigen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab und begann dann 1959 mit dem Studium der Medizin in Erlangen. Hier bestand ich das Vorphysikum nach dem Wintersemester 1959/60 und das Physikum nach dem Wintersemester 1961/62. Nach dem Sommersemester 1962 wechselte ich von Erlangen nach München, wo ich am 11. August 1965 das Staatsexamen der Medizin ablegte.

